



Синдром Швахмана-Даймонда: как не пропустить серьезное заболевание (на примере клинических случаев)

Николаева Н.В., Бабаян М.Л., Харитоновна Л.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

Для цитирования: Николаева Н.В., Бабаян М.Л., Харитоновна Л.А. Синдром Швахмана-Даймонда: как не пропустить серьезное заболевание (на примере клинических случаев). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;221(1): 173–176. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-173-176

✉ Для переписки:

**Бабаян Маргарита
Левоновна**

margarita.babayan@
gmail.com

Николаева Надежда Владимировна, клинический ординатор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

Научные руководители:

Бабаян Маргарита Левоновна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

Харитоновна Любовь Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

Резюме

Синдром Швахмана-Даймонда — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, костными аномалиями, задержкой роста, недостаточностью костного мозга с повышенным риском развития миелодиспластического синдрома и острого миелобластного лейкоза. Клиническая манифестация заболевания наблюдается в неонатальном возрасте. Патология требует пожизненной ферментозаместительной терапии.

В статье проведен ретроспективный анализ четырех историй болезни детей с установленным диагнозом синдрома Швахмана-Даймонда. На примере данных клинических случаев показана важность своевременной диагностики и терапии заболевания. Ранняя диагностика и назначение оптимальной ферментозаместительной терапии способствует адекватному физическому развитию ребенка, улучшает его качество жизни и прогноз.

Ключевые слова: Синдром Швахмана-Даймонда, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, панкреатическая эластаза, дети

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: WBHIFD



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-173-176>

Shwachman-diamond syndrome: how not to miss a serious illness

N.V. Nikolaeva, M.L. Babayan, L.A. Kharitonova

Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov, (1, st. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia)

For citation: Nikolaeva N.V., Babayan M.L., Kharitonova L.A. Shwachman-diamond syndrome: how not to miss a serious illness. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;221(1): 173–176. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-173-176

✉ *Corresponding author:*

Margarita L.

Babayan

margarita.babayan@gmail.com

Nadezhda V. Nikolaeva, clinical resident of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education; ORCID: 0009-0008-5233-4471

Scientific supervisor

Margarita L. Babayan, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education; ORCID: 0000-0003-2487-3175

Lyubov A. Kharitonova, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education; Scopus Author ID: 7004072783

Summary

Shwachman–Diamond syndrome is a rare disease inherited by autosomal recessive type, characterized by exocrine pancreatic insufficiency, bone abnormalities, growth retardation, bone marrow insufficiency with an increased risk of developing myelodysplastic syndrome and acute myeloblastic leukemia. The clinical manifestation of the disease is observed at the neonatal age. Pathology requires lifelong enzyme replacement therapy.

The article contains a retrospective analysis of four case histories of children with Shwachman–Diamond syndrome. These clinical cases illustrate the importance of timely diagnosis and treatment of the disease. Early diagnosis and prescription of optimal enzyme replacement therapy contributes to adequate physical development of the child, improving his quality of life and prognosis.

Keywords: Shwachman–Diamond syndrome, external secretory pancreatic insufficiency, pancreatic elastase, children

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Синдром Швахмана–Даймонда (Shwachman–Bodian–Diamond syndrome, SBDS, Shwachman–Diamond syndrome, SDS, СШД, ОММ 260400) — это заболевание из группы рибосомопатий, характеризующееся недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ), костными аномалиями, задержкой роста, недостаточностью костного мозга с повышенным риском развития миелодиспластического синдрома и острого миелобластного лейкоза. Заболевание относится к наследственным синдромам с аутосомно-рецессивным типом наследования. Частота встречаемости синдрома Швахмана–Даймонда составляет 1 случай на 50–76 тысяч новорожденных. [1, 2, 3].

На сегодняшний день в МКБ-10 у СШД нет собственного кода, поэтому данное заболевание кодируется у педиатров и гастроэнтерологов как K86.8 — другие уточненные болезни поджелудочной железы или Q45.3 — другие врожденные аномалии поджелудочной железы и протока поджелудочной железы, или K90.3 — панкреатическая стеаторея.

У иммунологов и гематологов — D84.8 — другие уточненные иммунодефицитные нарушения или D70 — врожденная нейтропения (агранулоцитоз).

Ген *SBDS*, мутации в котором вызывают развитие СШД, был идентифицирован в 2001 г. исследователями из Торонто. Ген локализован на длинном плече хромосомы 7 в позиции *7q11*. Наиболее частыми мутациями в гене являются с.183_184delinsCT и с.258+2T>C, которые встречаются у 76% больных с СШД [4, 5].

В настоящее время также описаны новые мутации в гене *SBDS* (L. Steele и соавт., 2014): с.170T>C (p.Phe57Ser), с.410T>C (p.Met137Thr), с.428C>T (p.Ser143Leu), с.650_651delinsCT (p.Phe217Ser). Белок SBDS присутствует во всех клетках человеческого организма, но в наибольшем количестве он находится в клеточном ядре, преимущественно в участке биосинтеза рибосом. В наибольшем количестве белок SBDS обнаруживается в клетках ПЖ, костного мозга, костной ткани, что определяет клиническую картину заболевания. В небольшом количестве он также содержится в печени, легких, почках, головном мозге, в тканях глаза [4, 5, 6].

Экзокринная недостаточность ПЖ проявляется с рождения в виде учащенного, разжиженного жирного стула. Позже, из-за нарушения всасывания жирорастворимых витаминов А, D, E, К могут присоединяться симптомы гиповитаминоза (сухость кожи, геморрагический синдром, рахит, нарушение минерализации костной ткани). В случае отсутствия адекватной терапии развиваются белково-энергетическая недостаточность и дефицитные состояния разной степени выраженности [7].

Среди гематологических нарушений наиболее часто (в 88–100% случаев) встречается абсолютная нейтропения, диагностируемая уже в неонатальном периоде. Пациенты с СШД относятся к высокой группе риска по развитию миелодиспластического

синдрома (МДС) и острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) [5, 7, 8].

Из костных аномалий наиболее часто встречаются отставание костного возраста, низкий рост, аномалии развития грудной клетки, клинодактилия, гипоплазия фаланг, метафизарная дисхондроплазия, вальгусная или варусная деформация стоп [7, 9].

Патология требует пожизненной ферментозаместительной терапии. Поэтому своевременная диагностика и терапия заболевания способствуют адекватному физическому развитию ребенка, улучшают его качество жизни и прогноз.

Цель исследования. Совершенствование ранней диагностики и терапии у детей с синдромом Швахмана-Даймонда.

Материалы и методы

Ретроспективно проведен анализ четырех историй болезни детей с установленным диагнозом синдрома Швахмана-Даймонда. Среди них 2 мальчика и 2 девочки, в том числе, один семейный случай.

Проводилась оценка жалоб, анамнеза, наличия осложнений, лечения. Также оценивались результаты общего и биохимического анализа крови, копрограммы, панкреатической эластазы-1 кала,

генетического исследования. Из инструментальных методов проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), а при выраженных костных изменениях — рентгенологическое исследование.

Дети наблюдались в педиатрическом отделении НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева.

Результаты исследования

В ходе анализа были выявлены общие симптомы: плохая прибавка в весе, задержка физического развития, снижение аппетита, частый и обильный неоформленный стул, костные деформации, а также частые респираторные заболевания. В общем анализе крови зафиксированы нейтропения и тромбоцитопения разной степени выраженности, манифестация которых наблюдалась в разном возрасте. До назначения специфического лечения в копрограмме присутствовала стеаторея 1 типа. У каждого пациента наблюдалось выраженное снижение показателей панкреатической эластазы-1 в кале (от 5 до 50 мкг/г), свидетельствующие о тяжелой внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. В ходе проведения УЗИ ОБП были выявлены выраженные диффузные изменения поджелудочной железы, а также гипоплазия органа у одного из исследуемых. В качестве

дифференциальной диагностики с муковисцидозом был использован анализ на содержание хлорида натрия в поте. У всех пациентов показатели были в пределах референсных значений (таблица 1).

По результатам рентгенографии кистей рук у одного пациента наблюдалась неравномерность структуры метафизов лучевых костей: участки разрежения структуры, чередующиеся с участками склероза. У этого же пациента также проводилась рентгенография тазобедренных суставов, в результате которой была выявлена варусная шейечно-диафизарная деформация с укорочением шеек и изменения формы тазовых костей (рисунок 1, 2).

Каждому ребенку было проведено генетическое исследование, в результате которого выявлялись мутации в гене SBDS. Наиболее частыми мутациями у исследуемых оказались: с.183_184delinsCT и с.258+2T>C.

Таблица 1. Результаты проведенных исследований

Симптомы/исследования	пациент 1	пациент 2	пациент 3	пациент 4
задержка физического развития	+ (перцентиль 3–10%)	+ (перцентиль 10–25%)	+ (перцентиль 3–10%)	+ (перцентиль <3%)
частый, обильный, жирный неоформленный стул	+	+	+	+
костные изменения	+	+	+	+
нейтропения	++ (Г-КСФ)	++ (Г-КСФ)	++ (Г-КСФ)	+
тромбоцитопения	+	-	-	+
стеаторея 1 типа	+	+	+	+
снижение панкреатической эластазы — 1 в кале (мкг/г)	+ (<50)	+ (<50)	+ (<50)	+ (<50)
УЗИ ОБП (поджелудочная железа)	диффузные изменения, гипоплазия	диффузные изменения	диффузные изменения	диффузные изменения
содержание хлорида натрия в поте	N	N	N	N

Рисунок 1, 2.



Обсуждение

У каждого пациента синдром манифестировал в первые годы жизни и проявлялся отставанием в массо-ростовых показателях и наличием частого неоформленного стула. До постановки правильного диагноза все пациенты наблюдались у разных специалистов и получали комплексную терапию, не дающую положительную динамику. Окончательный диагноз был выставлен в среднем спустя 4–6 лет после манифестации. У одного из пациентов окончательный диагноз был выставлен только спустя 10 лет после манифестации. Всем пациентам были назначены диетотерапия

и пожизненная ферментозаместительная терапия препаратами панкреатина в высоких дозах (2000–10000 Ед/кг/сут по липазе), на фоне которых наблюдалось улучшение показателей физического развития, а также нормализация стула. Доза ферментов подбиралась под контролем копрограммы. Трём пациентам потребовалось применение колониестимулирующего фактора в связи с низкими показателями абсолютного числа нейтрофилов (<1000/мкл). Ни у кого из пациентов не имелось показаний для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Заключение

Данная патология является тяжелым заболеванием и требует настороженности врача-педиатра, так как на ранних этапах клиническая картина достаточно неспецифична. Из этого следует, что чем раньше

врач сможет заподозрить данный диагноз и направить ребенка на проведение специфических методов исследования, тем своевременнее будет назначена правильная терапия и тем лучше будет прогноз.

Литература | References

1. Nelson A.S., Myers K.C. Diagnosis, treatment, and Molecular Pathology of Shwachman-Diamond Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(4):687–700.
2. Myers K.C., Furutani E., Weller E., Siegele B., Galvin A., Arsenault V. et al. Clinical features and outcomes of patients with Shwachman-Diamond syndrome and myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol.* 2020;7(3):e238–46.
3. Furutani E., Liu S., Galvin A., Steltz S., Malsch M.M., Loveless S.K. et al. Hematologic complications with age in Shwachman-Diamond syndrome. *Blood Adv.* 2022;6(1):297–306.
4. Goobie S., Popovic M., Morrison J., et al. Shwachman-Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 1048–1054.
5. Kallen M.E., Dulau-Florea A., Wang W., Calvo K.R. Acquired and germline predisposition to bone marrow failure: Diagnostic features and clinical implications. *Semin Hematol.* 2019 Jan;56(1):69–82.
6. Steele L., Rommens J.M., Stockley T., Baskin B., Ray P.N. De Novo Mutations Causing Shwachman-Diamond Syndrome and a Founder Mutation in SBDS in the French Canadian Population. *J. Investig. Genomics.* 2014; 1 (2): 00008.
7. Yigal Dror, Jean Donadieu, Jutta Koglmeier et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011; 1242: 40–55
8. Lesesve J.F., Dugue F., Gregoire M.J. et al. ShwachmanDiamond syndrome with late-onset neutropenia and fatal acute myeloid leukaemia without maturation: a case report. *Eur J Haematol.* 2003;71(5): 393–395. doi: 10.1034/j.1600-0609.2003.00146.x.
9. Makitie O., Ellis L., Durie P.R. et al. Skeletal phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in SBDS. *Clin Genet.* 2004;65(2):101–112. doi: 10.1111/j.0009- 9163.2004.00198.x.